

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Avram MARCUS

Né le 20 juillet 1908, à Bucarest (Roumanie)

LES

ICTÈRES DU NOUVEAU-NÉ

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Avram MARCUS

Né le 20 juillet 1908, à Bucarest (Roumanie)

LES

ICTÈRES DU NOUVEAU-NÉ

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 Justin BESANÇON.. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
HARVIER.		VELTER.	
LIAN.			
VALLÉRY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ÉCALLE.			
GUÉNIOT.			
LE LORIER			
LEVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Dont les sacrifices pour moi furent si
grands que je ne pourrai jamais leur mon-
trer toute ma reconnaissance, je dédie ce
modeste travail, tout petit témoignage de la
grande affection que j'ai pour eux.*

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE H. MARCUS

A MES TRÈS CHERS

SHERRY, MISU, BÉATRICE ET SOLY

Avec tout mon amour fraternel.

A MA BELLE-SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE

A MES PETITS NEVÈU ET NIÈCE

DINU-HARALAMBIE ET MARIA

A MES PARENTS, A MES AMIS

I

L'ictère physiologique

Il est appelé encore : simple, bénin, idiopathique, commun.

FRÉQUENCE.

Pour Porak, 80 % des enfants en sont atteints. Ce chiffre, qui concerne les formes légères, ou frustes, de la maladie, est confirmé par presque tous les auteurs.

M. Lereboullet admet un ictère net sur trois enfants.

Notre statistique, qui porte sur 94 nouveau-nés suivis dans différents services de Maternité, relève un pourcentage de 61,70 % (58 enfants ictériques).

ETIOLOGIE.

Assez confuse à cause de sa fréquence. On peut dire tout de même qu'il est spécial à une certaine catégorie d'enfants, parmi lesquels on peut citer : les prématurés, les débiles, les jumeaux, enfants nés après un accouchement laborieux, enfants exposés au froid, enfants présentant un céphalhématome, ou une bosse

séro-sanguine plus importante, enfants nés en état d'asphyxie, ou à qui on a fait la ligature tardive du cordon. Enfin, on le voit chez les enfants dont la mère s'est beaucoup fatiguée au cours de la grossesse, ou à qui on a fait subir une anesthésie chloroformique prolongée.

DATE D'APPARITION.

L'ictère débute généralement vers le 2^e jour, rarement après le 4^e. D'après Rocaz :

1 ^{er} jour.....	59 %
2 ^e jour.....	37 %
3 ^e jour.....	3 %
4 ^e jour.....	1 %

La coloration jaune est précédée par une coloration rouge intense de tous les téguments (l'érythrodermie ictérogène de Moussous).

La superposition de cette érythrodermie et de l'ictère prête aux téguments une coloration spéciale, qui a été comparée à celle de l'écorce du fruit de grenadier (Depaul) où à celle de l'orange (Marfan).

Débutant toujours par la face, il s'étend bientôt à la partie supérieure du tronc, et enfin gagne l'abdomen, le dos et les membres. Les conjonctives et la muqueuse buccale ne sont colorées que dans les cas d'ictère intense.

INTENSITÉ.

D'après Porak, l'intensité moyenne se voit le plus fréquemment : 34,69 % par rapport à l'ictère intense,

qui se voit dans 29,50 % et l'ictère léger dans 13,71 %.

On a noté la coexistence d'un œdème localisé à la région sus-pubienne (Marfan) ou au niveau des paupières, de la face dorsale des mains et des pieds.

Il peut coïncider chez les débiles, et surtout l'hiver, avec le sclérème.

EVOLUTION

Toujours la même ; le 1^{er} jour, érythrodermie, le 2^e jour, coloration orange par pression sur la peau ; le 3^e jour, disparition presque complète de l'érythrodermie, remplacée par la coloration jaune de plus en plus nette de l'ictère.

DURÉE

Huit à dix jours, sans jamais dépasser 2 semaines.
« Un ictère qui n'a pas disparu complètement le 20^e jour n'est pas un ictère physiologique » (Marfan).

Pas de signes généraux.

Troubles digestifs presque nuls.

Pas de gros foie ; pas de grosse rate.

Température normale (légère hypothermie chez les débiles).

La croissance pondérale marque un retard dans les cas d'ictère intense. Pour Depaul, « plus un enfant est jaune, moins il gagne de poids en 9 jours lorsqu'il en gagne, plus il en perd lorsqu'il en perd ». A une exception près naturellement : la débilité congénitale.

Les selles normalement colorées peuvent devenir jaunes verdâtres, dans les cas d'ictère intense.

Quant aux urines, elles présentent — avec le sang — des caractères d'une importance capitale, qui ont constitué le point de départ des différentes théories sur la pathogénie de l'ictère du nouveau-né. Nous allons étudier et développer amplement ces modifications.

LES URINES

Leur examen est souvent difficile à cause de la petite quantité émise et de la difficulté de les recueillir en totalité.

Couleur. — Variable selon les cas et les périodes. Pour Lereboullet, elles seraient claires, leucosuriques. Au contraire, Cathala et Daunay distinguent trois types :

1^{er} TYPE. — Urines du 2^e et 3^e jour, de couleur jaune ambrée assez foncée ;

2^e TYPE. — Du 3^e au 7^e jour, de couleur jaune paille très légèrement verdâtre ;

3^e TYPE. — Au-delà du 7^e jour, de couleur jaune paille à peine teintée.

Pour Mme Berchon, les urines des deux premiers jours laissent déposer un sédiment brique. Mais ce phénomène serait général, se rencontrant également chez le nouveau-né non ictérique. Le liquide surnageant présenterait une couleur vieil or.

Pigments biliaires. — Leur présence a été signalée et confirmée par certains auteurs, contestée par d'au-

tres. La différence des résultats dans les recherches entreprises réside sans doute dans la différence des méthodes employées pour déceler la présence de ces pigments. Ainsi la réaction de Gmelin n'a jamais permis, ni à Moussous, ni à Leuret (thèse de Bordeaux, 1904) de constater la présence de pigments biliaires, ce qui les a fait conclure à l'acholurie constante. Au contraire, la réaction de Grimbert a permis à Cathala et Daunay, Hallez et Mme Berchon, d'affirmer leur présence. Pour certains auteurs, comme M. Lereboullet, ils existeraient à l'état de traces.

L'urobiline. — A été constamment trouvée par Mme Berchon, tandis qu'Hallez ne la signale que dans 28 % des cas.

Sels biliaires. — Leur passage dans les urines du nouveau-né ictérique est assez rare. Toutefois M. Lereboullet, Mme Berchon et Hallez ont noté leur présence.

L'hémoglobinurie est assez exceptionnelle.

L'albuminurie a été vue par certains auteurs, surtout chez les enfants présentant en même temps de l'œdème.

LE SANG.

Pigments biliaires. — Leur recherche a formé l'objet de nombreux travaux, parmi lesquels ceux de Lereboullet qui, en 1901, à la suite de nombreuses et minutieuses recherches, conclut à la présence constante et importante de ces pigments dans le sang des

nouveau-nés ictériques. Cette cholémie, nettement supérieure à la normale chez tous les nouveau-nés, présente un taux beaucoup plus supérieur encore chez le nouveau-né ictérique. Ces résultats ont été d'ailleurs confirmés plus tard par le même auteur et ses élèves, Mlle Stein et Hercher. Les recherches ultérieures de Gilbert et Léréboullet ont apporté encore plus de précision à la question. En effet, les recherches biologiques concomitantes ont permis à ces auteurs de constater, en même temps qu'une élévation importante du taux de la bilirubine sanguine, une cholémie marquée du sang du cordon et une cholémie légère mais nette du sang maternel à la fin de la grossesse.

Par la suite, les travaux de Hallez ont abouti à la conclusion d'un parallélisme constant et presque absolu entre le taux de la cholémie et l'intensité de la pigmentation cutanée, ce qui a été nié par Slobosiano et Herscovici. Le maximum de cholémie se verrait vers le 4^e jour (Biffi et Galli, Mme Berchon). Pour Fujimori la teinte jaune commence à apparaître lorsqu'on trouve dans le sang de 9,23 à 16,3 unités de bilirubine. La cholémie redeviendrait normale vers le 14^e jour.

Il résulte de tous ces travaux que : il existe toujours une cholémie très marquée chez le nouveau-né ; que cette cholémie est plus élevée chez l'ictérique et même qu'elle est, d'une façon générale, proportionnelle à l'intensité de l'ictère : que le sang du cordon contient une proportion élevée de bilirubine ; que le sang de la mère est souvent plus cholémique qu'un sang normal.

Formule hématologique. — Pour Biffi et Galli, le nombre de globules rouges est élevé dès le 1^{er} jour, atteint son maximum le 2^e jour et reste élevé la première semaine, tout en diminuant jusqu'au 10^e jour où il atteint le chiffre de l'adulte. Cette polyglobulie s'accompagne généralement de certaines anomalies des hématies. Notamment Sabrazès et Leuret ont remarqué la présence d'hématies granuleuses chez les nouveau-nés ictériques en nombre trois fois plus grand que chez les autres. Il y aurait aussi une relation indiscutable entre le nombre des hématies granuleuses et l'apparition, voire même l'intensité de l'ictère. Pour Fujimori, la présence de ces hématies serait un indice d'une activité hématopoïétique intense. Pour cet auteur, la bilirubine agirait comme une hormone hématopoïétique.

Résistance globulaire. — Considérée comme diminuée par Leuret, qui d'ailleurs rapprochait l'ictère du nouveau-né de l'ictère hémolytique de l'adulte. Elle a été trouvée abaissée par Hallez dans 52 % des cas seulement. Pour Cathala et Daunay, la résistance globulaire, faible à la naissance, augmente progressivement, tout en restant plus faible que chez l'adulte. Mais Mlle Fiot d'abord, Lereboullet, Gournay et Détrois après, ont montré qu'il n'y a aucun rapport direct entre le degré de fragilité globulaire et la prédisposition à l'ictère. On voit donc qu'il est difficile de déduire une conclusion précise à ce sujet.

PATHOGÉNIE.

Si les caractères cliniques, la grande fréquence et l'évolution habituellement bénigne de l'ictère physiologique des nouveau-nés sont bien connus, il n'en est pas de même de la pathogénie, qui a donné lieu à de nombreuses discussions, et qui a soulevé autant de controverses.

Nous allons laisser de côté les théories tout à fait erronées, pour ne rappeler que brièvement celles qui gardent un certain intérêt historique et insister de façon détaillée sur celles qui sont aujourd'hui unanimement acceptées.

1^o *Théorie mécanique.* — A l'époque où on ne connaissait que l'ictère par rétention, on attachait successivement l'ictère du nouveau-né, soit à l'oblitération des voies biliaires par la desquamation de leur épithélium (Cruse et Epstein), soit à l'insuffisance de leur calibre (Kehrer). L'hypothèse d'une stase dans les vaisseaux portes a été émise par Weber, et celle d'une compression des voies biliaires par l'œdème de la capsule de Glisson par Bish ;

2^o *Théorie infectieuse,* qui met l'ictère du nouveau-né sur le compte d'une infection bénigne dont la porte d'entrée serait soit la plaie ombilicale (Porak et Durant), soit l'intestin. Dans les deux cas le mécanisme serait le même : œdème du cholédoque entraînant une obstruction des voies biliaires ;

3^o *Théorie de la résorption par l'intestin de la bile du méconium.* Soutenue en 1785 par Baumes dans son

Traité de l'ictère des enfants de naissance, puis par Peter Frank en 1805, cette théorie prétendait que, lorsque la muqueuse intestinale commençait à fonctionner immédiatement après la naissance, elle absorbait les pigments biliaries du méconium. Cette théorie un moment abandonnée, car elle était en contradiction avec la physiologie qui voulait que le foie détruise ou excrète à nouveau les principes biliaries, a été remise en honneur par Quincke par l'argument de la possibilité d'une persistance du canal veineux d'Aranzi. Un certain nombre d'auteurs se sont ralliés à cette théorie, notamment Aschoff, Bohnen et Eppinger. On a opposé à cette théorie le fait que le méconium est presque totalement évacué lors de l'accouchement ;

4° *Théorie de l'hémolyse maternelle*. — Due à Schick qui prétend que l'ictère du nouveau-né se développe à la faveur d'une destruction partielle du sang maternel, et surtout du sang des espaces intervilleux du placenta ;

5° *Théorie du faux ictère par érythrodermie et par ecchymose diffuse*. — C'est Levet en 1776 qui le premier tente une explication de la jaunisse du nouveau-né. Il remarque les rapports que celle-là présente avec l'érythrodermie à laquelle elle succède. Pour lui, il s'agit d'un faux ictère par ecchymose généralisée due au poids de l'air sur les tissus fragiles du nouveau-né. Breschet en 1820 affirme la corrélation qui existe entre l'ictère et la congestion cutanée liée à une dilatation des capillaires de la peau. Gardien, Valleix, Andral, Zweifel se sont fait tour à tour les défenseurs de cette

hypothèse. Pour Leuret, l'érythrodermie normale du nouveau-né serait due à la présence dans le plasma sanguin d'hémoglobine dissoute et d'hématine. Pour Marfan et Louet, elle relève de l'augmentation du nombre des globules rouges du sang.

Plus intéressantes, au point de vue des arguments qui les soutiennent, sont les théories hémolytiques et hépatiques de l'ictère du nouveau-né, théories qui se partagent actuellement la faveur des pédiâtres.

6^o *Théorie hémolytique.* — C'est Gubler le premier qui a eu la pensée d'une origine sanguine expliquant l'ictère du nouveau-né. Dans une communication faite à la Société de Biologie en 1857, il montra l'analogie qui existe entre les pigments sanguins et les pigments biliaires, en particulier entre l'hématoïdine et la bilirubine. Il prétendait : « Que, sous l'influence d'une destruction globulaire intense, le foie ne suffise plus à l'élimination, et la matière colorante sanguine modifiée va s'accumuler dans le sang, pour donner l'hémaphéisme » ; et il appela la substance qui colorait les téguments : l'hémaphéine. Son élève, Dreyfus-Brissac, soutint ce point de vue dans sa thèse (1878). L'origine hémaphéique a trouvé à l'époque de nombreux partisans parmi lesquels : Porak, Depaul, Bauzon, Lesage et Demelin. La théorie hémaphéique a été vite abandonnée, car l'hémaphéine n'a jamais pu être isolée ou définie.

Mais l'étude de l'ictère dit hémolytique a été surtout faite par Moussous et Leuret. Ces auteurs ont conclu, à la suite de nombreuses recherches, qu'on

trouvait dans le sérum du nouveau-né : le 1^{er} jour, de l'hémoglobine dissoute ; le second, des pigments qui en dérivent : de l'hématine et de l'hémato-porphyrine ; enfin à partir du troisième jour, de la bilirubine vraie dont le taux augmente pendant que les autres pigments tendent à disparaître. L'absence d'hémoglobinurie est due au foie, qui normalement transforme les pigments sanguins et les élimine avec la bile par l'intestin. La présence de l'hématine dans le sérum du nouveau-né a été confirmée par les travaux de Helmuth et ceux de Haselhorst et Papendieck. Elle disparaîtrait au cours de la deuxième semaine. Herold a cherché à évaluer l'excrétion de la porphyrine chez le nouveau-né et notamment dans l'ictère du nouveau-né. Cette excrétion se produit seulement du troisième au sixième jour, avec un maximum au quatrième jour. L'auteur conclut que l'excrétion exagérée en porphyrine d'un nouveau-né au cours des premiers jours, coïncidant avec le maximum de l'augmentation de la bilirubine dans le sang, est une preuve en faveur de la théorie hématogène de l'ictère du nouveau-né.

Une autre preuve de l'origine hémolytique est fournie par l'examen hématologique du sang du nouveau-né, qui montre la présence d'une formule de régénération active, avec hématies granuleuses, des globules rouges nucléés, la polychromatophilie et le phénomène du laquage du sang (Leuret).

Employant une méthode personnelle, Van den Bergh a pu démontrer dans une certaine mesure que

la cholémie est de nature hémolytique. Enfin, on a invoqué en faveur de l'origine hémolytique de l'ictère du nouveau-né le défaut d'excès de cholestérine et l'absence de sels biliaires dans le sérum (Rosenthal et Meier).

Quant aux causes de cette hémolyse, elles sont nombreuses :

La fragilité globulaire, qui serait diminuée pour certains auteurs, est notamment favorisée par le froid et exagérée par un certain nombre de facteurs que nous avons indiqués au début de ce travail. La polyglobulie passagère du nouveau-né suivie d'une destruction massive des globules a été incriminée comme la cause majeure de l'ictère du nouveau-né

En effet, d'après Ziegelroth, la polyglobulie serait due au fait que le fœtus ne respire pas. Il se trouve donc dans une pauvreté extrême d'oxygène. L'adaptation à cette insuffisance d'oxygénation se fait par une augmentation compensatrice du nombre et du volume des globules rouges. Il résulte qu'à la naissance le nombre de globules rouges dépasse le chiffre considéré comme normal. L'excès de ces globules sera détruit.

Il en résulte de la bilirubine en quantité. Anselmino et Hoffmann sont arrivés par des calculs à savoir que, chez un nouveau-né de 3 kgr. il doit être détruit 30 gr. d'hémoglobine, soit 1 % du poids du corps. Mais il n'y aurait pas de rapport constant entre la polyglobulie et l'ictère. D'après Porak, la ligature tardive du cordon serait la cause de la polyglobulie.

On a prétendu que l'hémolyse serait due à la présence d'auto-hémolysines dans le sérum des petits ictériques. Mais ce fait est loin d'être constant (Rocaz).

Enfin, pour Schwartz, un grand rôle serait joué par le sang extravasé dans l'organisme, au cours des hémorragies qui accompagnent ou qui suivent l'accouchement. Les épanchements divers dans les muscles ou dans les méninges, le céphalématome, de même que les hémorragies occultes, sont autant de facteurs qui auraient une importance capitale dans la détermination de l'ictère ;

7° *Théorie hépatique.* — Pour Ylppö, le rôle primordial dans la production de l'ictère idiopathique est tenu par une insuffisance fonctionnelle du foie. Il appuie cette affirmation sur le fait qu'on a pu mettre en évidence, dans les urines du nouveau-né ictérique, la présence d'acides biliaires qui font toujours défaut dans les urines des sujets atteints d'ictère exclusivement hémolytique. D'autre part, pour Dominci et Marengo, il y aurait dans la circulation des petits ictériques présence d'une bilirubine particulière par son élaboration défectueuse, et en même temps une incapacité manifeste du foie à éliminer des quantités importantes de pigment, à laquelle s'ajoute une aptitude encore imparfaite à transformer les pigments qui lui parviennent.

L'étude de la valeur fonctionnelle du foie a permis de préciser la part de l'insuffisance hépatique dans la genèse de l'ictère physiologique. La fonction glycoly-

tique du foie à été trouvée diminuée (Heyenemann). La fonction protéopexique, étudiée d'après la méthode de Widal, n'est pas beaucoup modifiée. Le coefficient de Maillard serait élevé. L'arrêt des matières colorantes, notamment du bleu de méthylène, étudié par Leuret, n'a pas permis à celui-ci de noter des modifications importantes. Les fonctions anti-toxique et anti-infectieuse, étudiées à l'aide du pouvoir trypanosomicide du sérum, sont peut-être diminuées. Le retard de la coagulation du sang, qu'on a pu trouver chez 75 % des enfants ictériques, est un argument de premier ordre en faveur de l'origine hépatique.

Mais, de toute cette étude fonctionnelle, on ne peut conclure qu'à l'existence minime, inconstante et transitoire d'une insuffisance hépatique chez les nouveau-nés ictériques.

8° *Théorie mixte* (hémo-hépatique). — C'est vers cette théorie que vont aujourd'hui les faveurs et les préférences de la plupart des pédiâtres et accoucheurs. Emise par Lereboullet, elle a été confirmée et soutenue par de nombreux auteurs, notamment Marfan et Hallez. Quoique unanimement admise, il existe encore des divergences sur la part qu'il faut accorder dans la production de l'ictère à la destruction globulaire ou à l'insuffisance hépatique. Mais les travaux de M. Lereboullet et ses élèves ont permis de formuler et de vérifier l'origine mixte de l'ictère du nouveau-né.

En 1910, M. Lereboullet a montré qu'il existait chez le nouveau-né en général une hypercholémie cer-

taine ; que cette bilirubinémie physiologique est plus marquée chez le nouveau-né ictérique et en rapport avec l'intensité de l'ictère. Plus tard le même auteur, en collaboration avec Herscher et Mlle Stein, faisait la constatation que la cholémie du sang de l'enfant est plus grande que celle du cordon qui, à son tour, dépasse celle du sang de la mère qui est augmentée à la fin de la grossesse. Il résulterait que « le cordon est donc la voie d'excrétion des pigments, et la cholémie physiologique du nouveau-né a comme voie d'excrétion naturelle le cordon ombilical ». A la naissance, « la ligature du cordon amène une brusque perturbation dans la voie d'élimination biliaire ; la bile, ne pouvant s'éliminer par voie omphalo-placentaire, s'accumule dans le sang et ne peut encore passer librement dans l'intestin. Le foie n'a pas encore acquis sa fonction excrétrice normale. La bile passe sans doute en partie dans l'intestin, mais celui-ci est encore encombré de méconium, et il y a, en fait, une sorte d'ictère par obstruction ; ce n'est que peu à peu que la circulation biliaire s'établit vers l'intestin et que la chasse biliaire se fait normalement (Lereboullet). Il s'y ajoute à ce moment une forte hémolyse. Ainsi l'hyperhémolyse entraîne l'hypercholémie. Celle-ci sera d'autant plus prononcée qu'aux conditions physiologiques viennent s'ajouter des causes accidentelles sur lesquelles nous avons déjà insisté. L'ictère disparaîtra lorsque le foie et le rein fonctionneront normalement, ce qui permettra à la cholémie de revenir à son taux physiologique et normal.

Cette théorie, fort séduisante, a été combattue par quelques arguments assez importants, notamment par l'imperméabilité du placenta au pigments biliaires. Mais, d'après Rocaz, on pouvait répondre à ces objections en invoquant que c'est l'hyperhémolyse consécutive à la polyglobulie qui l'emporte sur l'hypo-élimination du pigment. Aussi, d'après cet auteur, l'existence d'une cholémie marquée indiscutable chez tous les nouveau-nés permet de dire que « tout nouveau-né est en puissance d'ictère, ou comme l'ont dit certains auteurs, est un ictérique latent ».

En résumé, on peut dire que l'ictère physiologique du nouveau-né n'est qu'un degré plus accentué et visible d'un état normal.

II

Les ictères pathologiques

Les ictères pathologiques ont été beaucoup étudiés et leur chapitre est un des plus vastes de la médecine des nouveau-nés. En effet, la diversité de leurs formes cliniques, leur étiologie si variable, leur évolution enfin, ont constitué pour les pédiâtres un vaste et propice terrain de recherches.

Nous ferons rentrer dans ce chapitre d'une part les ictères par rétention, d'autre part les ictères infectieux en général.

A. — ICTÈRES PAR RÉTENTION.

Ils sont dus en général à des malformations ou à des lésions congénitales des voies biliaires.

L'aspect clinique est celui d'un ictère par rétention.

Souvent manifestée le jour même de la naissance, la teinte jaune des téguments n'apparaît parfois que vers le deuxième ou le troisième jour ; parfois même à la cinquième semaine (Skormen).

Assez atténué au début, l'ictère dans ce cas rappelle la jaunisse physiologique, de laquelle il se différencie par la coloration précoce des conjonctives. Une fois constitué, il est très variable, mais le plus souvent il

présente une teinte citron, safran ou jaune verdâtre. Des variations journalières peuvent être enregistrées, allant d'une coloration très intense à la disparition presque complète de la pigmentation.

Les selles sont généralement décolorées, d'aspect argileux. Le méconium même peut être grisâtre. Mais les selles peuvent être colorées : noirâtres, quand elles sont mélangées à du sang, verdâtres dans le cas d'une infection intestinale surajoutée. Elles sont grassieuses et présentent une odeur fétide anormale. De façon constante elles ne renferment jamais de pigments biliaires.

Les urines ont une couleur acajou, avec reflets verdâtres. Elles tachent le linge. L'examen chimique décèle la présence de pigments et de sels biliaires.

L'examen clinique permet de constater : un gros foie, dur, à bords mousses, mais sans modification de la forme ; exceptionnellement il peut y avoir ascite. Dans presque la moitié des cas, la rate est augmentée de volume.

En outre, l'enfant présente des troubles digestifs, notamment des vomissements.

Une atteinte marquée de l'état général se produit rapidement ; l'enfant perd du poids et se cachectise.

Des complications hémorragiques apparaissent. Elles se produisent par des voies multiples, surtout par la peau (purpura) et par le tube digestif (hématomèses et méléna). Ces hémorragies coïncident avec un retard de la coagulation du sang et un prolongement du temps du saignement.

Des troubles nerveux peuvent compléter le tableau clinique et marquer la fin de l'évolution de ce syndrome : convulsions, somnolence et coma.

La survie ne dépasse pas deux à trois semaines. Mais elle a pu se prolonger jusqu'à 7 mois (Wyard).

L'étude de la digestion des graisses chez les nouveau-nés porteurs de malformations congénitales des voies biliaires a montré que la proportion des graisses digérées est de 80,6 % au lieu de 96 % pour le lait de femme et 90 % pour le lait de vache. Ce qui montre que l'absence de bile dans l'intestin ne gêne presque pas la digestion des graisses (Nobécourt, Bidot et Martin).

L'examen anatomo-pathologique révèle deux sortes d'anomalies :

a) Absence partielle ou totale des voies biliaires extra-hépatiques. Ainsi dans une observation de Lesné, Héraux et Wartz, le canal hépatique était absent. Dans une autre observation de Rocaz, la vésicule biliaire faisait complètement défaut.

b) Modification de ces voies, se traduisant par le rétrécissement ou l'oblitération des canaux biliaires (cholédoque ou canal cystique) remplacés par un cordon plein, fibreux, sans trace de lumière centrale.

Comme généralement ces modifications coexistent avec d'autres anomalies congénitales, on peut les rattacher au chapitre des malformations par arrêt ou défaut de développement.

L'examen histologique, du foie permet de constater

dans tous les cas, l'existence d'une cirrhose hypertrophique biliaire.

Quant à l'origine de ces malformations, elle reste encore obscure. On les a rattachées à une angiocholite fœtale ; mais les preuves manquent. La spécificité a été souvent mise en cause et Rocaz conseille de penser toujours à elle, même quand le Wasserman se montre négatif. On ne se trompera que rarement. Il s'agira alors de rétention due à une compression par ganglions, gommés ou brides, relevant de la même cause : la péritonite fœtale syphilitique. Il peut y avoir aussi sténose congénitale des voies biliaires due à des lésions scléro-gommeuses (Dahl, Iversen et Schierbeck). Exceptionnellement, quelques auteurs ont trouvé un calcul soit dans le cholédoque (Lieu-taud), soit dans les voies biliaires (Buhl, Portal et Bouisson).

B. — ICTÈRES INFECTIEUX.

Sous ce nom, on a décrit toute une série de maladies qu'on a considérées comme des entités morbides. On s'est rendu compte par la suite qu'il s'agissait de formes cliniques d'un même processus pathologique : la septicémie, et que l'ictère n'était qu'un symptôme ou épiphénomène.

La porte d'entrée de l'infection peut être constituée par : la plaie ombilicale, la muqueuse intestinale, la peau ou la muqueuse des voies respiratoires.

La plaie ombilicale peut s'infecter facilement et ceci le plus souvent au moment où commence l'élimination

du cordon (vers le 2^e jour). Cette infection est plus fréquente dans les milieux hospitaliers ou dans les cas où l'hygiène fait défaut.

L'ictère peut être l'expression d'une infection intestinale (Lesage et Demelin) qui peut s'expliquer par le brusque envahissement du tube digestif par les microbes, immédiatement après la naissance.

Toute lésion cutanée ou muqueuse peut constituer le point de départ d'une infection à allure septicémique.

Parmi les agents microbiens susceptibles de déterminer ces septicémies ictérogènes, on peut citer en premier lieu : le streptocoque. La fréquence de l'ictère dans les maternités ravagées par la fièvre puerpérale est chose connue.

Le staphylocoque, le pneumocoque, le colibacille, peuvent aussi déterminer des septicémies ictérogènes. Plus rarement : le gonocoque, le bacille typhique ou para-typhique, le pneumo-bacille, le pyocyanique.

Il est établi aujourd'hui qu'il n'existe pas de rapport entre la nature du germe et la forme clinique de la maladie. Celle-ci est plutôt fonction de la virulence du microbe et de la résistance organique de l'enfant.

La pathogénie des ictères infectieux revient à deux sortes de processus : l'hépatite toxi-infectieuse et l'hémolyse. Le premier processus se traduit par les caractères anatomo-pathologiques du foie et de la cellule hépatique. Quant à l'hémolyse, la présence d'hémoglobine dans le derme et les urines est une indication certaine de l'intervention de ce facteur dans l'apparition de l'ictère.

L'aspect clinique de ces hépatites infectieuses est très variable suivant l'agent causal et l'intensité de la contamination. Ainsi, on peut décrire une forme bénigne et une forme grave.

1° *Forme bénigne.* — Apparaissant dans les tout premiers jours de la naissance, l'ictère infectieux bénin coïncide avec l'apparition de l'ictère physiologique, avec lequel il peut se superposer. Mais certains caractères distinctifs permettent la discrimination : la teinte des téguments est jaune citron ou jaune orangé ; parfois tirant même un peu sur le vert. La coloration s'accroît par la suite, sans toutefois suivre une marche progressive ; elle se généralise d'emblée en affectant en même temps les sclérotiques. La muqueuse buccale n'est intéressée que discrètement.

Parmi les troubles digestifs, l'inappétence et les vomissements se rencontrent d'une façon constante.

Les selles sont diarrhéiques et d'une coloration verdâtre assez marquée (ce qui semble dû à un excès de pigments biliaires).

Les urines foncées renferment une forte quantité de pigments biliaires ; par contre, les sels biliaires manquent.

A l'examen clinique, le foie, et surtout la rate, se présentent augmentés de volume ; le ventre est parfois ballonné et au niveau de la plaie ombilicale il n'est pas rare de découvrir le point de départ de l'infection (érysipèle, abcès, lymphangite).

Après une période d'intensité progressive, qui ne

dure pas plus de 8 jours, l'ictère pâlit pour disparaître complètement au bout de deux semaines. Pendant cette durée, la température est variable : augmentée dans les premiers jours, elle redevient normale par la suite. De l'hypothermie peut se voir chez les débiles ou les prématurés ;

2° *Formes graves.* — D'apparence précoce, l'ictère se distingue par sa coloration intense, foncée, et par sa généralisation rapide. Souvent l'ictère est accompagné d'une teinte cyanotique des extrémités et des parties saillantes de la face. La superposition de la couleur jaune de l'ictère et de la teinte cyanotique donne à la peau une nuance bronzée variable selon l'intensité de la cyanose, et qui peut aller du ton « vieux cuivre jaune fond de chaudron de certains tableaux hollandais » (Bar), à une teinte noirâtre rappelant la couleur des mulâtres.

Il y a des troubles digestifs : vomissements, anorexie, des selles diarrhéiques, vertes, glaireuses et fétides.

Les urines sont fortement colorées et présentent une réaction de Gmelin positive. Parrot et Robin ont signalé l'existence dans les urines de « masses jaunes » formées par les pigments biliaires insolubles.

La température est élevée dans les premiers jours ; elle tombe au-dessous de la normale à la phase terminale de la maladie.

Le poulx devient mou et petit, les bruits du cœur s'affaiblissent et une dyspnée *sine materia* survient.

Des complications hémorragiques ne tardent pas à

apparaître, sous les formes les plus diverses : pétéchies, taches purpuriques étendues, hémorragie ombilicale, melœna, hématomèse, épistaxis ou otorrhagie. Aussi les Américains, pour cette forme hémorragique si particulière de l'ictère infectieux, ont créé le terme de « hemorrhagic disease of the new-born ».

L'état général de l'enfant est mauvais. Le pronostic est d'autant plus sombre que des complications nerveuses apparaissent : somnolence, coma ou convulsions. L'enfant succombe au bout de 8 à 10 jours. Dans les formes suraiguës, la mort peut survenir en 24 à 36 heures.

A l'examen anatomo-pathologique on trouve de gros dégâts du côté du foie : lésion de la cellule hépatique et lésions interstitielles (surtout endo et péri-artérite).

Buhl a décrit une forme de cette affection, caractérisée par l'existence d'une dégénérescence graisseuse du foie, du myocarde, des reins et même des poumons.

D'ailleurs, de nombreuses variétés ont été décrites par différents auteurs, mettant en relief un symptôme prédominant de la même affection, caractérisé avant tout par une septicémie.

Ainsi, dans la forme d'ictère grave infectieux à porte d'entrée ombilicale, David a fait remarquer l'importance des hémorragies multiples et de la température élevée, surtout au début de la maladie.

Dans la forme à origine intestinale, décrite par Lesage et Demelin, les troubles digestifs (diarrhée jaune verdâtre abondante et fétide, vomissements)

prennent le dessus. Le tableau clinique est complété par l'hépatite et la splénomégalie, une cyanose assez fréquente et l'adynamie terminale.

Certains auteurs (Marfan, Rocaz) font entrer dans la catégorie des ictères infectieux graves la *maladie de Winckel* ou *ictère bronzé hématurique des nouveau-nés*. Cette affection a été surtout observée dans les maternités, où elle sévissait sous la forme d'épidémie. De nos jours elle est fort rare. L'enfant présente dans les premiers jours de sa vie des phénomènes nerveux se traduisant par de l'agitation et des convulsions. Il refuse toute alimentation, mais ne présente presque pas de troubles digestifs. L'ictère s'accompagne d'une cyanose intermittente et marquée des téguments. La transposition donne à l'enfant un aspect bronzé très particulier. Parmi les hémorragies qui accompagnent cette affection, l'hématurie est constante. Les urines ressemblent « à un liquide marc de café, chocolat, dans lequel la coloration acajou de l'urine serait modifiée par des éléments noirs en suspension » (Depaul). En outre, le sédiment urinaire contient des hématies altérées et des cylindres en grande quantité. L'examen chimique signale la présence de pigments biliaires, d'urobiline et de l'indican. L'enfant est très touché dans son état général, la température baisse progressivement, le pouls est mou et faible, le cœur faiblit et la mort survient en collapsus. A l'autopsie, les viscères présentent une congestion assez marquée. Au niveau du rein, les tubes de Bellini, les calices et le bassinet sont bourrés d'une substance noire ressemblant à du

marc de café et constituée par des amas de globules rouges. Ce qui a fait que Parrot a donné le nom de « tubulhémie rénale » à cette affection.

C. — LES ICTÈRES SYPHILITQUES.

Nombre de ces ictères catalogués physiologiques trouvent une explication étiologique dans la syphilis héréditaire. En effet, cette affection, dont l'action, longtemps méconnue, est probablement la plus importante, joue un rôle certain dans l'apparition de l'ictère chez l'enfant.

On connaît la fréquence et l'intensité de l'ictère dit idiopathique chez les prématurés ou les débiles congénitaux. Or, la débilité congénitale et la naissance avant terme relèvent le plus souvent de l'hérédo-spécificité. De même, pour l'ictère apparaissant chez les nouveau-nés porteurs d'anomalies, ou d'absence complète des voies biliaires. Or, le rôle de la syphilis est pour une grande part dans l'existence de ces malformations. Enfin, la syphilis peut déterminer des ictères à type infectieux.

Dans les cas d'ictère léger, seule sa persistance au delà de la limite dans laquelle un ictère physiologique disparaît, peut attirer l'attention. Rarement, les autres stigmates d'hérédo-spécificité (coryza, pemphigus, syphilides cutanées, etc...) coexistent et permettent à coup sûr le diagnostic. En l'absence de tout signe extérieur, l'existence d'une hépato et surtout d'une splénomégalie (Marfan, Péhu) fera supposer l'existence d'une syphilis

congénitale. Cette forme légère est curable à condition d'instituer un traitement d'urgence.

Dans la forme grave, qu'on appelle encore *ictéro-hémorragique*, à l'ictère s'ajoutent, comme le nom l'indique, des hémorragies multiples (omphalorrhagie, melœna) et même des accidents nerveux (agitation, convulsions ou coma). Cette forme est presque toujours mortelle.

Généralement il faudra penser à la syphilis toutes les fois qu'un ictère d'apparence bénigne se prolonge anormalement, que le foie est un peu gros, les urines colorées et choluriques, et surtout quand il y a une importante splénomégalie. Les antécédents obstétricaux, les examens sérologiques de l'enfant et des parents seront des indices valables en faveur de cette étiologie.

A l'autopsie, on a trouvé des tréponèmes dans le foie. En plus, cette organe présente les lésions de la syphilis héréditaire du foie (foie silex), dont le polymorphisme a bien été mis en évidence par M. Tixier.

Pour M. Rocaz, il faut rechercher avec attention la syphilis dans tous les cas d'ictères infectieux. Et même si l'examen du sang, ou les hémocultures répétées, indiquent une septicémie à microbes banaux, il ne faut jamais se laisser convaincre par cet argument et rechercher attentivement la possibilité d'une infection à tréponèmes associée, ce qui permettra l'institution d'un traitement anti-spécifique, précoce et efficace, qui a donné à cet auteur des résultats inespérés.

D. — ICTÈRE GRAVE FAMILIAL.

Appelée encore ictère grave habituel du nouveau-né, cette affection survient chez les nouveau-nés dans les premiers jours de la vie et se caractérise par son apparition sous la forme de cas plus ou moins répétés dans un même couple, ou dans une même famille.

C'est une maladie aujourd'hui individualisée à la suite des descriptions et des travaux de Lagrèze et surtout de Pfannenstiel, et on sait la distinguer des affections similaires (ictères infectieux graves, syphilis spléno-hépatique, ictères par malformation des voies biliaires).

Ses particularités consistent notamment dans son caractère familial et dans le fait que cette maladie ne frappe pas le premier né et même les deux ou trois premiers.

L'enfant, qui le plus souvent est né à terme et ne présente pas de malformations apparentes, présente au bout de 24 ou 48 heures un ictère qui, d'abord léger, ne tarde pas à devenir de plus en plus foncé. La peau, la cornée et les muqueuses sont affectées. Le méconium est normal et on trouve généralement un gros foie et une grosse rate. L'enfant refuse toute alimentation ; il est abattu et présente parfois des convulsions. Ce syndrome nerveux se voit dans une forme spéciale de l'affection appelée *ictère nucléaire* (kernicterus de Schmorl). L'enfant présente en outre des troubles digestifs (vomissements et diarrhée) et

aussi des hémorragies (ombilicales, cutanées, gastro-intestinales).

Mais, à côté de son caractère familial et de la précocité de son apparition, on a insisté beaucoup sur les particularités de la formule sanguine et aussi sur les résultats anatomo-pathologiques de l'étude des différents viscères.

C'est Rautmann qui, en 1912, a signalé que l'ictère grave du nouveau-né, comme l'anasarque foeto-placentaire, s'accompagnait d'un profond trouble de l'hématopoïèse, caractérisé par la persistance en nombre assez important et à une époque chronologiquement anormale de ces formes de globules rouges non mûrs : les mégalo blastes et les érythro blastes. Ainsi l'ictère grave familial du nouveau-né fait partie du groupe nosologique des érythroblastoses.

A l'examen du sang, on trouve une anémie marquée (2.000.000 de globules rouges et même moins), et l'existence en un nombre élevé de mégalo blastes et d'érythro blastes (50.000 à 200.000 par mmc. de sang). La résistance globulaire est normale ; le temps de saignement et de coagulation ne présente pas de modifications. Toutes les réactions pouvant conclure à la syphilis sont négatives. Les hémocultures également.

L'examen anatomo-pathologique montre macroscopiquement : un foie augmenté de volume, de consistance ferme, présentant à la coupe un aspect congestionné. La rate est aussi volumineuse et présente de nombreux foyers hématopoïétiques. Parfois les centres

nerveux et surtout les noyaux gris centraux ont une coloration jaune ou brun verdâtre.

Microscopiquement, l'examen permet de reconnaître un nombre anormal de foyers hématopoïétiques et une surcharge des différents viscères en pigments biliaires.

Quant à la pathogénie de l'ictère grave familial du nouveau-né, nombreuses ont été les théories prétendant expliquer la nature de cette affection. La théorie infectieuse a été émise par Knöpfelmacher. L'intoxication d'ordre fœtal, placentaire ou maternel a été incriminée par d'autres auteurs. On a voulu voir dans l'ictère grave familial une aggravation de l'ictère dit physiologique. Mais aujourd'hui certains auteurs prétendent que cette affection est d'origine spécifique (Rocaz, Cathala), tandis que d'autres, comme M. Péhu, en font une maladie déterminée par l'altération du germe, et donc, une affection constitutionnelle, de nature inconnue, mais jamais spécifique.

Le pronostic, autrefois fatal, a complètement changé depuis l'introduction dans le traitement de cette affection de la méthode de l'hémothérapie systématiquement faite à tout enfant soupçonné présentant cette terrible affection.

Conclusions.

Parmi les ictères du nouveau-né, il faut distinguer les ictères physiologiques et les ictères pathologiques.

1° Les ictères physiologiques sont liés à une hypercholémie, elle-même fonction de l'hyperhémolyse, — favorisée par de nombreux facteurs physiologiques et accidentels — et de l'inaptitude fonctionnelle passagère du foie. Ils ne sont que l'expression à un degré plus accentué et visible d'un état normal ;

2° Les ictères pathologiques renferment les ictères par rétention et les ictères infectieux.

Les ictères par rétention se caractérisent par la décoloration des matières fécales, par le mauvais état général et par les complications hémorragiques ou nerveuses qui entraînent la mort de l'enfant à bref délai.

Les ictères infectieux relèvent d'une septicémie dont la porte d'entrée peut être ombilicale, intestinale, cutanée ou pulmonaire. Les formes cliniques sont fonction de la virulence du microbe et de l'état de résistance de l'enfant. A côté des formes bénignes caractérisées par une coloration moyennement intense

de tous les téguments, par quelques troubles digestifs, par une cholurie et par une évolution habituellement favorable, il existe des formes graves dans lesquelles, à côté des signes précédemment décrits, on constate une prédominance marquée de complications hémorragiques et des troubles nerveux, et dont le pronostic est essentiellement fatal. La maladie de Buhl et la maladie de Winckel en font partie.

Attachée pour certains auteurs à la catégorie des ictères infectieux graves, la maladie de Pfannenstiel a été considérée pour d'autres comme ayant une étiologie d'origine germinale.

Enfin, l'ictère syphilitique peut affecter le type de l'ictère infectieux avec, comme celui-ci, une forme bénigne et une forme grave. L'association de l'ictère à la présence des stigmates de l'hérédo-spécificité permettra de conclure à sa nature spécifique indéniable.

Vu : le Président de la thèse,
LEREBOULLET.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Adler (Karl et Marg).* — Zeitschrift für Geburtshülfe und Gynecologie, oct. 1931.
- Anselmino et Hoffmann.* — Les causes de l'ictère du nouveau-né (Klinische Woch., 17 janv. 1931).
- Le développement de l'ictère du nouveau-né (Münch med. Woch., juillet 1932).
- Baumès.* — Traité de l'ictère ou jaunisse des enfants de naissance. Paris, 1806.
- Baumel.* — Ictère du nouveau-né (Montpellier médical, 1892).
- Bauzon.* — Journal de médecine infantile, 1894.
- Bédier (Ed.).* — Recherches sur les causes de l'ictère du nouveau-né. Thèse de Paris, 1912.
- Bertrand.* — L'ictère simple du nouveau-né (Semana medica, janv. 1929).
- Borrel.* — Thèse de Paris, 1899.
- Bue.* — Les ictères du nouveau-né (Gazette des maladies infantiles. Paris, 1908).
- Cserna (S.).* — Ueber Icterus neonatorum (Verhandl. d. Deuts. Gesellsch. f. Innere Med. München, 1923).
- Charrin.* — Thèse de Paris, 1873.
- Christoff (Ganu).* — Contribution à l'étude de l'ictère du nouveau-né. Thèse de Lyon, 1902.
- Deluca (F.-A.).* — Contribution à l'étude physio-pathogénique de l'ictère du nouveau-né (Revue franç. de Gyn. et d'Obst. Paris, 1921).

- Dreyfus-Brissac.* — Thèse de Paris, 1878.
- Goldbloom et Gothlieb.* — L'ictère du nouveau-né (Revue franç. de Pédiatrie, n° 2, 1932).
- Guilmard.* — L'ictère des nouveau-nés. Etude physique du sang du cordon. Thèse de Paris, 1927.
- Hallez.* — Nouvelles recherches sur l'ictère simple des nouveau-nés. Thèse de Paris, 1925.
- Hampson.* — Jaunisse dans l'enfance (The British. med. J., 21 nov. 1931).
- Havret (H.).* — L'ictère physiologique du nouveau-né. Thèse de Paris, 1930.
- Herold.* — Sur l'excrétion de la porphyrine des nouveau-nés (Arch. für Gyn., oct. 1934).
- Hoffmann (W.).* — Beitrag für Pathogenese des Icterus gravis neonatorum (Jahrb. f. Kinderh. Berl., 1924).
- Hutinél.* — Maladies des enfants.
- Jacoby (H.).* — L'ictère du nouveau-né et la question de l'origine extra-hépatique de l'ictère (Klin. Woch., 27 août 1929).
- Jeudon (R.).* — L'ictère physiologique du nouveau-né (Les Annales de l'Enfance, sept. 1929).
- Lange (C. D.).* — Angeborener Ikterus bei normal gebildeten Gallenwegen (Jahrb. f. Kinderk., sept. 1926).
- Le Denmat-Berchon (Mme).* — Etude sur les fonctions biligéniques et protéolytiques du foie chez le nouveau-né ; contributions à l'étude de la pathogénie de l'ictère simple du nouveau-né (Gazette hebdomadaire des sciences médicales, mars 1929).
- Lereboullet (P.).* — Thèse de Paris, 1902.
- Comment expliquer l'ictère simple du nouveau-né (Paris méd., nov. 1928).
 - L'ictère simple du nouveau-né (Progrès médical, juillet 1929).
 - L'ictère physiologique du nouveau-né ; son interprétation actuelle (Journal médical français, sept. 1930).

Lereboullet, Gournay et Détrois. — Recherches sur le sang et les urines dans l'ictère physiologique du nouveau-né (*Le Nourrisson*, nov. 1931).

Loofl (C.). — Icterus neonatorum (*Méd. Rev. Bergen*, 1919).

Leuret. — Thèse de Bordeaux, 1904.

Marabotto. — Contributo alla patogenesi dell'ittero dei neonati (*Folia Gynaecol.*, 1927).

Marfan (A. B.). — Clinique des maladies de la première enfance.

Porak. — Thèse de Paris, 1878.

Péhu. — L'ictère grave familial du nouveau-né (*Paris Médical*, nov. 1934).

Rocaz (Ch.). — Les ictères du nouveau-né (Congrès des pédiâtres de langue française de Paris, 30 sept.-2 oct. 1929).

— Les ictères du nouveau-né (*Union méd. du Canada*, janv. 1930).

Saint-Girons. — Les ictères du nouveau-né (Concours méd., 23 févr. 1930).

Schwartz. — Zur Frage des Icterus neonatorum (*Zeitsch. f. klin. Med.*, 1924).

Slobosiano et Herscovici. — Quelques considérations sur la pathogénie et le traitement de l'ictère du nouveau-né (*Le Nourrisson*, nov. 1925).

Volhard. — Formation de l'ictère du nouveau-né (*Klinische Woch.*, 2 août 1930).

Vermel. — Journal de clinique et de thérapeutique infantile, 1898.

Wagner. — Icterus neonatorum und Eisengehalt des Placenta (*Zeitschr. f. Kinderkr. Berlin*, 1920).

Ylppö. — Icterus neonatorum (*Ergebn. Ges. med. Berl. und Wien*, 1924).

Zamoriani. — La più recenti vedute sulla bilirubinogenesi in rapporto coll'ittero dei neonati (*Riv. di clin. Pediatr. Firenze*, 1923).

1315. — Imp. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 4-1935
